

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 1 077 980 B1

(12) EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
19.03.2003 Patentblatt 2003/12

(51) Int Cl.7: C07D 493/00

(21) Anmeldenummer: 99926300.7

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP99/03159

(22) Anmeldetag: 07.05.1999

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 99/058534 (18.11.1999 Gazette 1999/46)

(54) EPITHILONDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG
EPOTHILONE DERIVATIVES, A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR USE
DERIVES D'EPOTHILONE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 08.05.1998 DE 19820599

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
28.02.2001 Patentblatt 2001/09

(73) Patentinhaber: Gesellschaft für
Biotechnologische Forschung mbH (GBF)
D-38124 Braunschweig (DE)

(72) Erfinder:
• HOEFLE, Gerhard
D-38124 Braunschweig (DE)
• LEIBOLD, Thomas
D-38124 Braunschweig (DE)

(74) Vertreter: Boeters, Hans Dietrich, Dr. et al
Patentanwälte Boeters & Bauer,
Bereiteranger 15
81541 München (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-93/10121 DE-A- 19 542 986

- NICOLAOU K C ET AL: "DESIGNED EPOTHILONES: COMBINATORIAL SYNTHESIS, TUBULIN ASSEMBLY PROPERTIES, AND CYTOTOXIC ACTION AGAINST TAXOL-RESISTANT TUMOR CELLS" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Bd. 36, Nr. 19, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 2097-2103, XP002064441 ISSN: 0570-0833
- BALOG A ET AL: "TOTAL SYNTHESIS OF (-)-EPOTBILINE A" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Bd. 35, Nr. 23/24, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seiten 2801-2803, XP002035359 ISSN: 0570-0833
- NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone B analogs by the macrolactonization approach" CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1971-1986, XP002121564
- NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone A analogs by the olefin metathesis approach" CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1957-1970, XP002121565
- TORRADO A ET AL: "GENERAL SYNTHESIS OF RETINOLIDS AND AROTINOLIDS VIA PALLADIUM-CATALYZED CROSS-COUPPLING OF BORONIC ACIDS WITH ELECTROPHILES" SYNTHESIS, 1. März 1995 (1995-03-01), Seiten 285-293, XP002057741 ISSN: 0039-7881
- PETASIS N A ET AL: "Mild conversion of alkenyl boronic acids to alkenyl halides with halosuccinimides" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 37, Nr. 5, 29. Januar 1996 (1996-01-29), Seite 567-570 XP004030301 ISSN: 0040-4039

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

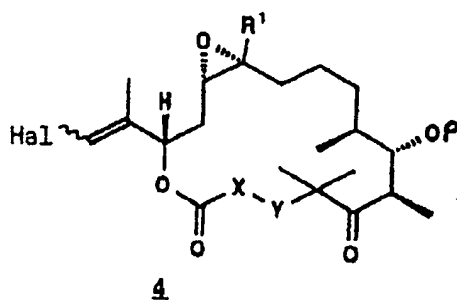
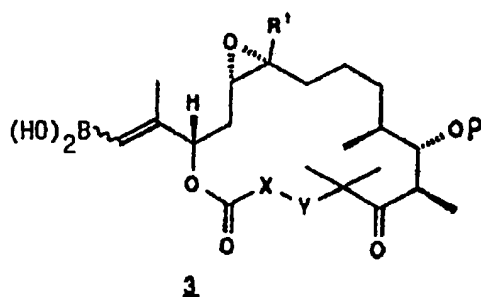
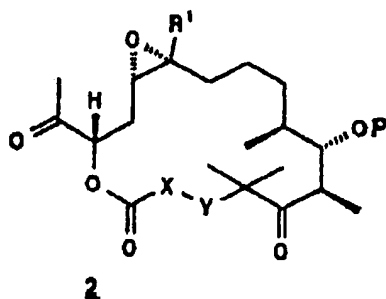
EP 1 077 980 B1

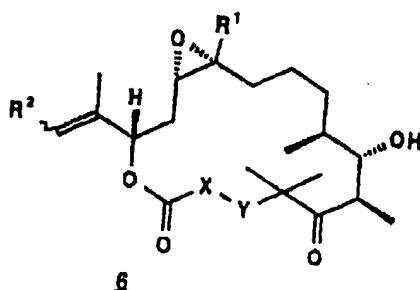
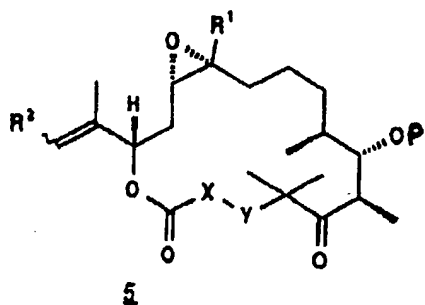
- SCHUMMER, DIETMAR ET AL: "An improved preparation of tris(ethyl n dioxymethyl)methane, a reagent for the homologation of aldehydes and ketones" TETRAHEDRON (1995), 51(41), 11219-22, XP002121566 in der Anmeldung erwähnt
- AKIRA SUZUKI: "organoborates in new synthetic reactions" ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH., Bd. 15, 1981, Seiten 178-184, XP002121567 WASHINGTON US in der Anmeldung erwähnt
- NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of epothilone B and analogs with modified side chains through the Stille coupling reaction" ANGEW. CHEM., INT. ED. (1998), 37(1/2), 84-87, XP002121568 in der Anmeldung erwähnt

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Epothilonderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formeln 2 bis 6, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel und Pflanzenschutzmittel mit diesen Epothilonderivaten.

[0002] In DE 195 42 986 sind bereits Epothilon A und Epothilon B sowie deren 3-O- und/oder 7-O-geschützte Derivate, Epothilone mit einer C=C-Bindung in 2,3-Stellung (Formel 6) und Epothilone mit einer Keto-Gruppe in C16-Stellung (Formel 4) bekannt; vgl. auch WO 93/10 121.





[0003] In den vorstehenden Formeln bedeutet:

R^1 = ein H-Atom oder eine C_1 - bis C_8 -Alkylgruppe, vorzugsweise eine C_1 - bis C_6 -Alkylgruppe, besonders bevorzugt eine C_1 - bis C_4 -Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe,

R^2 = ein monocyclischer Aromat, wie ein 5- oder 6-gliedriger Aromat (wie ein Phenylring), der durch ein, zwei, drei, vier oder fünf, insbesondere ein oder zwei Halogenatome und/oder OR^4 und/oder NR^5R^6 -Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen in ortho- und/oder meta- und/oder para-Stellung substituiert sein kann, worin R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander dieselbe Bedeutung wie R^1 haben, aber von R^1 unabhängig sind, oder

R^2 = ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteroaromat, der eines oder mehrere, insbesondere ein oder zwei O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder OR^4 - und/oder NR^5R^6 -Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen als Substituenten aufweisen kann, worin R^4 , R^5 und R^6 wie vorstehend definiert sind. Insbesondere werden bei der Definition von R^2 C_1 - C_6 -Alkyl-, bzw. C_2 - C_6 -Alkenyl- und -Alkynylgruppen, insbesondere C_1 - C_4 -Alkyl-, bzw. C_2 - C_4 -Alkenyl- und -Alkynylgruppen bevorzugt. Als Alkylgruppen werden besonders Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen und als Heteroaromaten 6-gliedrige Heteroaromaten bevorzugt,

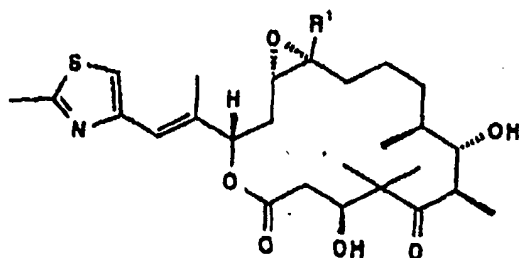
Hal = ein Halogenatom wie Br oder I,

X-Y = eine Gruppe der Formel $-CH_2CH-OP$ oder $-CH=CH-$, und

P = eine Schutzgruppe wie TMS.

[0004] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können wie folgt hergestellt werden:

Verbindungen der Formel (2) können dadurch hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (1)



wie in der DE 195 42 986 beschrieben, umgesetzt werden, wobei die Reste wie vorstehend definiert sind. Insbesondere können dabei die folgenden Bedingungen (i), (iii) und gegebenenfalls (nach (i)) auch (ii) eingesetzt werden:

- (i) (a) O_3 in einem Lösungsmittel wie CH_2Cl_2 , und
(b) reduktive Aufarbeitung, z.B. mit Me_2S ;
- (ii) (a) $(CH_3CO)_2O$, HCO_2H , NEt_3 , DMAP;
(b) DBU; und
(c) $MeOH$, NH_3 ; und
- (iii) Me_3SiCl , NEt_3 .

[0005] Verbindungen der Formel (3) sind dadurch zugänglich, daß eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel $HC[B(OR)_2]_3$, wie Tris(ethyldioxyboryl)methan, umgesetzt wird. Dabei kann R eine wie vorstehend definierte Alkyl- oder Alkenylgruppe sein.

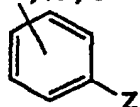
[0006] Bei der Umsetzung kommt gegebenenfalls eine starke Base, wie eine C_1 - C_4 -Alkyl-Li-Verbindung (wie Butyllithium) oder eine Di- C_1 - C_4 -alkylamin-Li-Verbindung (wie eine Dimethylaminlithiumverbindung) zum Einsatz. Die Umsetzung wird in der Regel bei tiefen Temperaturen wie z.B. bei Temperaturen von weniger als von $-30^\circ C$, vorzugsweise bei Temperaturen von weniger als $-50^\circ C$, besonders bevorzugt bei Temperaturen von mindestens $-78^\circ C$ durchgeführt. Weitere Reaktionsbedingungen können D. Schummer, G. Höfle in *Tetrahedron* 1995, 51, 11219 entnommen werden.

[0007] Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel (2) mit Tris-(ethyldioxyboryl)methan und Butyllithium bei $-78^\circ C$ zu einer Verbindung der Formel (3) umgesetzt.

[0008] Aus einer Verbindung der Formel (3) kann durch Umsetzung mit N-Jod- oder N-Bromsuccinimid, gegebenenfalls in einem polaren Lösungsmittel, wie Acetonitril, eine Verbindung der Formel (4) hergestellt werden. Weitere Reaktionsbedingungen können der folgenden Literaturstelle entnommen werden: N.A. Petasis, I.A. Zavialor, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 567.

[0009] Zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5) kann eine Verbindung der Formel (3) im Rahmen einer Suzuki-Kopplung mit einer Verbindung der Formel R^2-Z umgesetzt werden, wobei R^2 die vorstehend angegebenen Bedeutungen hat und Z ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel $-OSO_2CF_3$, $-CH=CHI$, $-CH=CHOSO_2CF_3$ sein kann. Insbesondere kann die Gruppe R^2-Z die folgenden Strukturen aufweisen:

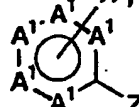
O-, N-, C-Subst.



H-, O-, N-, C-Subst.



H-, O-, N-, C-Subst.



worin A^1 O, S, N oder C-Atome darstellt und die Substituenten O-, N- und C- den vorstehend beschriebenen Gruppen OR^4 , NR^5R^6 , und Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen entsprechen.

[0010] Insbesondere werden C_1 - C_6 Alkyl-, bzw. C_2 - C_6 Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen, insbesondere C_1 - C_4 Alkyl-, bzw. C_2 - C_4 Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen als Substituenten "C" bevorzugt. Als Alkylgruppen werden besonders Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen bevorzugt.

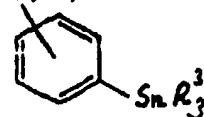
[0011] Alternativ kann eine Verbindung der Formel (5), dadurch hergestellt werden, daß eine Verbindung der Formel (4) durch eine Stille-Kupplung mit R^2-SnR^3 umgesetzt wird, wobei R^2 wie vorstehend definiert ist und R^3 eine C_1 - bis

C₆-Alkylgruppe, vorzugsweise eine C₁- bis C₄-Alkylgruppe und besonders bevorzugt eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe ist. Außerdem kann die Verbindung R²-SnR³₃ eine der folgenden Strukturen aufweisen:

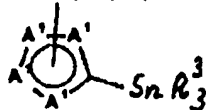
5

10

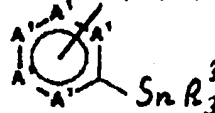
O-, N-, C-Subst.



H-, O-, N-, C-Subst.



H-, O-, N-, C-Subst.



worin die Reste und Substituenten wie vorstehend definiert sind.

15

[0012] Erfindungsgemäß kann weiter eine Verbindung der Formel (6), dadurch hergestellt werden, daß von der Verbindung der Formel (5) die Schutzgruppe z.B. mit einer schwachen Säure, wie Zitronensäure oder Verbindungen wie TBAF, Pyridin x HF, entfernt wird. Gegebenenfalls kann dabei als Lösungsmittel ein Alkohol, wie Methanol, eingesetzt werden, wobei die Temperatur vorzugsweise auf Werte von z.B. 40 bis 60 °C, bevorzugt etwa 50 °C, eingestellt wird.

20

[0013] Insgesamt kann die Verbindung der Formel (6) durch die vorstehend beschriebenen Schritte (Epothilon A oder B → (2) → (3) → (4) → (5) → (6) oder Epothilon A oder B → (2) → (3) → (5) → (6)) hergestellt werden.

[0014] Weiter werden erfindungsgemäß Arzneimittel offenbart, die mindestens eine der Verbindungen (2), (3), (4), (5) oder (6) und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und Adjuvantien enthalten.

25

[0015] Insbesondere können derartige Verbindungen auch als Cytostatica und für den Pflanzenschutz in der Landwirtschaft und/oder Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau eingesetzt werden, wobei sie gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren üblichen Trägern, Adjuvantien und/oder Verdünnungsmitteln verwendet werden.

Beispiele

Synthese der Ketonderivate 2

30

[0016] Detaillierte Beschreibung siehe DE 195 42 986 A1.

Synthese der Alkenylboronsäurederivate 3

35

[0017] (s. auch D. Schummer, G. Höfle *Tetrahedron* 1995, 51, 11219)

[0018] Typisches Beispiel (R¹ = H, X-Y = CH₂CHOTMS):

40

[0019] Tris(ethylendioxyboryl)methan (0,30 g, 1,5 mmol) wurde in CH₂Cl₂/THF (1:1; 4 ml) gelöst vorgelegt und unter Inertgas auf -78° C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde innerhalb von 10 min Butyllithium (1,6 M-Lsg in Hexan; 0,73 ml, 1,2 mmol) zugetropft. Nach 2 h wurde Keton 2 (81 mg, 0,15 mmol) in CH₂Cl₂/THF (1:1; 2 ml) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und 17 h lang gerührt. Nach Versetzen mit MeOH (2 ml) wurde die klare Reaktionslösung mittels präparativer HPLC (Lichroprep RP-18, CH₃CN/H₂O 75 : 25) gereinigt. Es wurden 57 mg (65 %) Alkenylboronsäure 3 als E/Z-Isomerengemisch (6 : 4) erhalten.

[0020] Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 585 (M⁺ + H); ¹H-NMR: (300 MHz, CD₃OD): E-Isomer: 1,91 (s, 3H), 5,16 (d, 1H, 10Hz), 5,49 (s, 1H), Z-Isomer: 1,85 (d, 3H, 1,1 Hz), 4,93 (s, 1H), 5,26 (d, 1H, 9,6 Hz)

45

Synthese der Iodvinyllderivate 4

[0021] (s. auch N.A. Petasis, I.A. Zavialor, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 567)

[0022] Typisches Beispiel (R¹ = H, X-Y = CH₂CHOTMS):

50

[0023] Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von Alkenylboronsäure 3 (12 mg, 21 µmol; E/Z 9:1) in CH₃CN (150 µl) unter Inertgas und Lichtausschluß mit N-Iodsuccinimid (6,0 mg, 27 µmol) versetzt und 3 h gerührt. Nach Einengen wurde der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95: 5) gereinigt. Es wurden 9 mg (66 %) des Iodvinyl-Derivats 4 als E/Z-Isomerengemisch (9:1) isoliert.

[0024] Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 667 (M⁺ + H); ¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): E-Isomer: 1,82 (d, 3H, 1,1 Hz), 5,36 (d, 1H, 11 Hz), 6,43 (s, 1H), Z-Isomer: 1,84 (d, 3H, 1,1 Hz), 5,54 (d, 1H, 10,5 Hz), 6,09 (s, 1H)

55

Suzuki-Kupplung der Alkenylboronsäure 3

[0025] (s. auch A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178; A. Torrado, S. Lopez, R. Alvarez, A. R. De Lera *Synthesis*, **1995**, 285)

5 [0026] Typisches Beispiel ($R^1 = H$, $X-Y = CH_2CHOTMS$, $R^2 = Ph$):

[0027] Eine Lösung von Alkenylboronsäure 3 (12 mg, 21 μ mol; E/Z 2: 8) und Thalliummethanolat (2M-Lsg in EtOH; 12 μ l, 24 μ mol) in THF (150 μ l) wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, dann eine Lösung von Phenyljodid (4,0 μ l, 6,0 mg, 29 μ mol) und Tetrakis(triphenylphosphino)palladium (7,1 mg, 6,2 μ mol) in THF (150 μ l) in 30 min zugetropft und erneut 30 min gerührt. Nach Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (SiO_2 , CH_2Cl_2/Et_2O 95 : 5) wurde das phenylanaloge Epothilon 5 (10 mg, 79 %, E/Z 2 : 8) als farbloser Feststoff erhalten.

10 [0028] Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS) : 617 ($M^+ + H$); 1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): E-Isomer: 1,87 (d, 3H, 1,4 Hz), 5,35 (d, 1H, 10,7 Hz), 6,54 (s, 1H), Z-Isomer: 1,80 (d, 3H, 1,5 Hz), 5,61 (d, 1H, 10,2 Hz), 6,41 (s, 1H)

Stille-Kupplung der Iodvinylderivate 4

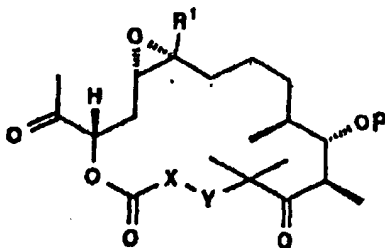
15

[0029] (s. auch K.C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N. P. King, D. Vourloumis, T. Li *Angew. Chem.* **1998**, *110*, (1/2), 89)

20 Patentansprüche

1. Epothilonderivat der Formel (2)

25



30

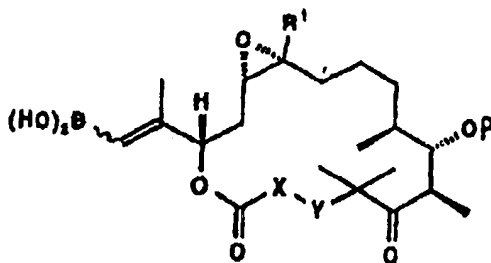
35

worin R^1 ein H-Atom oder eine C_{1-8} -Alkylgruppe, X-Y eine Gruppe der Formel $-CH_2CH-OP$ oder $-CH=CH-$, und P eine Schutzgruppe ist, wobei X-Y als Gruppe der Formel $-CH_2CH-OP$ ausgenommen ist, wenn R^1 ein H-Atom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeutet.

40

2. Epothilonderivat der Formel (3)

45

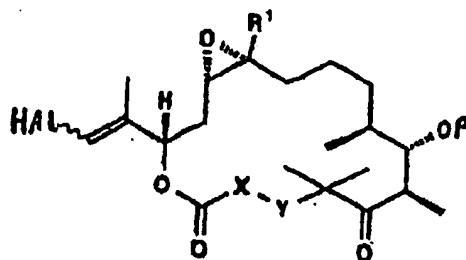


50

55

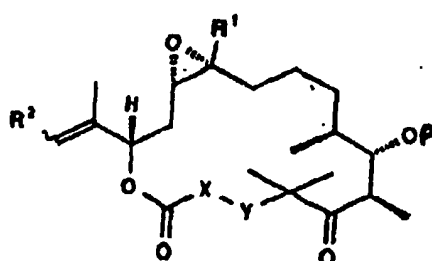
worin die Reste wie in Anspruch 1 definiert sind.

3. Epothilonderivat der Formel (4)



worin die Reste R^1 , X-Y und P wie in Anspruch 1 definiert sind, und Hal ein Halogenatom wie Br oder J ist.

4. Epothilonderivat der Formel (5)



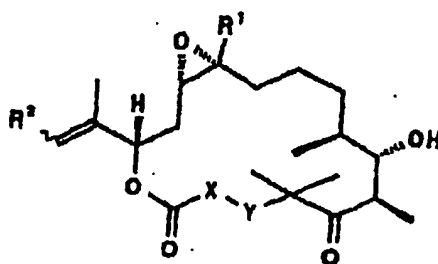
worin die Reste R^1 , X-Y und P wie in Anspruch 1 definiert sind und

R^2 ein monocyclischer Aromat ist, der durch Halogenatome und/oder $-OR^4$ und/oder $-NR^5R^6$ und/oder Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen in ortho- und/oder meta- und/oder para-Stellung substituiert sein kann, oder ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteroaromat ist, der eines oder mehrere O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder $-OR^4$ und/oder $-NR^5R^6$ und/oder Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen als Substituenten aufweisen kann, wobei die Reste R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander wie R^1 in Anspruch 1 definiert sind, aber von R^1 unabhängig sind, wobei

(i) X-Y als Gruppe der Formel $-CH=CH-$ ausgenommen ist, wenn R^1 ein H-Atom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe und R^2 einen mono-cyclischen Heteroaromaten mit einem N-Atom und einem S-Atom im Ring und mit einem C_1 -Alkyl-Substituenten bedeuten und

(ii) X-Y als Gruppe der Formel $-CH_2-CH-OP$ ausgenommen ist, wenn R^1 ein H-Atom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe und R^2 einen mono-cyclischen Heteroaromaten mit einem N-Atom und einem S-Atom im Ring und mit einem C_1 -Alkyl-Substituenten bedeuten.

5. Epothilonderivat der Formel (6)

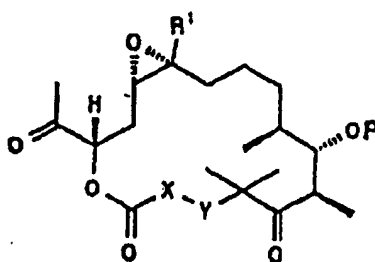


worin die Reste wie in Anspruch 4 definiert sind und, wenn X-Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2\text{CH-OP}$ bedeutet, deren Schutzgruppe P entfernt ist, wobei

- 5 (i) X-Y als Gruppe der Formel $-\text{CH=CH-}$ ausgenommen ist, wenn R^1 ein H-Atom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe und R^2 einen mono-cyclischen Heteroaromaten mit einem N-Atom und einem S-Atom im Ring und mit einem C_1 -Alkyl-Substituenten bedeuten und
- (ii) X-Y als Gruppe der Formel $-\text{CH}_2\text{-CH-OP}$ ausgenommen ist, wenn R^1 ein H-Atom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe und R^2 einen mono-cyclischen Heteroaromaten mit einem N-Atom und einem S-Atom im Ring und mit einem C_1 -Alkyl-Substituenten bedeuten.
- 10 6. Epothilonderivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** R^1 , R^4 , R^5 und R^6 ein H-Atom oder eine C_1 - bis C_6 -Alkylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-6} -Alkylgruppe sind.
- 15 7. Epothilonderivat nach einem der Ansprüche 4 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Substituenten des monocyclischen Aromaten und/oder Heteroaromaten C_{1-6} -Alkyl- bzw. C_{2-6} -Alkenyl bzw. C_{2-6} -Alkylgruppen, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl- bzw. C_{2-4} -Alkenyl bzw. C_{2-4} -Alkylgruppen sind und die Halogenatome Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome sind.
- 20 8. Epothilonderivat nach einem der Ansprüche 4 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Aromat bzw. Heteroaromat 1, 2 oder 3 Substituenten und der Heteroaromat 1, 2 oder mehr und insbesondere 1, 2, 3, oder 4 Heteroatome aufweist.
- 25 9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (3), **dadurch gekennzeichnet, daß** eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel $\text{HC[B(OR)}_2\text{]}_3$ ggf. mit Hilfe einer Base umgesetzt wird, wobei die Reste wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert sind und R wie R^1 definiert aber von R^1 unabhängig ist.
- 30 10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (4), **dadurch gekennzeichnet, daß** eine Verbindung der Formel (3) mit N-Iod- oder N-Bromsuccinimid umgesetzt wird und die Reste wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert sind.
- 35 11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5), **dadurch gekennzeichnet, daß** eine Verbindung der Formel (3) durch eine Suzuki-Kopplung mit einer Verbindung der Formel $\text{R}^2\text{-Z}$ umgesetzt wird, wobei R^2 wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert ist und Z ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH=CHI}$, $-\text{CH=CHOSO}_2\text{CF}_3$ sein kann.
- 40 12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5), **dadurch gekennzeichnet, daß** eine Verbindung der Formel (4) durch eine Stille-Kupplung mit $\text{R}^2\text{-SnR}^3_3$ umgesetzt wird, wobei R^2 wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert ist und R^3 eine C_{1-6} -Alkylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-4} -Alkylgruppe, besonders bevorzugt eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe ist.
13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (6), **dadurch gekennzeichnet, daß** von einer Verbindung der Formel (5) die Schutzgruppe entfernt wird.
- 45 14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (6), **dadurch gekennzeichnet, daß** es die Verfahrensstufen umfaßt, die in den Ansprüchen 9, 10, 11 oder 12 und 13 offenbart sind, wobei die Reste wie in den vorstehenden Ansprüchen definiert sind.
- 50 15. Arzneimittel, das mindestens eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 beschriebenen Verbindungen und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und/oder Adjuvantien enthält.
16. Arzneimittel nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet, daß** es sich um ein Cytostaticum handelt.
- 55 17. Pflanzenschutzmittel in der Landwirtschaft und/oder Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau, das mindestens eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 beschriebenen Verbindungen und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und/oder Adjuvantien enthält.

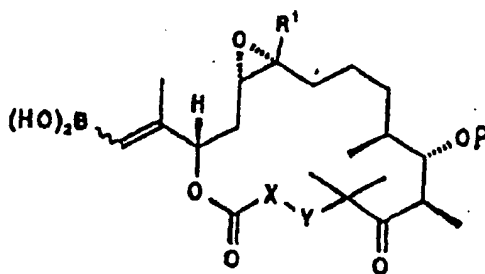
Claims

1. Epothilone derivative of formula (2)



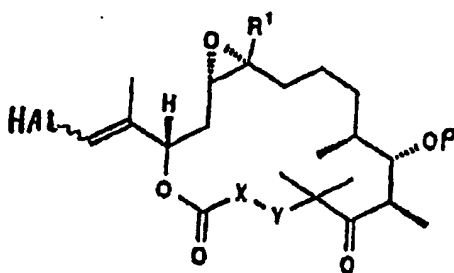
wherein R^1 is a hydrogen atom or a C_{1-8} -alkyl group, X-Y is a group of formula $-CH_2CH-OP$ or $-CH=CH-$, and P is a protective group, wherein X-Y is excluded as group of formula $-CH_2CH-OP$ if R^1 means a hydrogen atom or a C_{1-4} -alkyl group.

2. Epothilone derivative of formula (3)



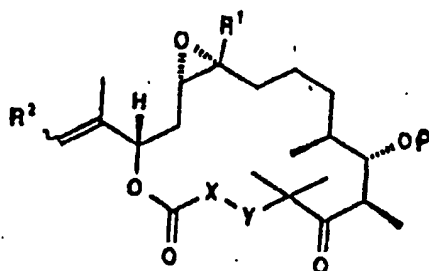
wherein the residues are as defined in claim 1.

3. Epothilone derivative of formula (4)



wherein the residues R^1 , X-Y and P are defined as in claim 1, and Hal is a halogen atom such as Br or I.

4. Epothilone derivative of formula (5)

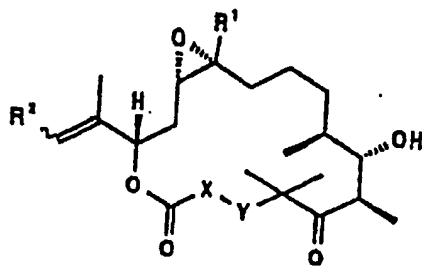


wherein the residues R¹, X-Y and P are defined as in claim 1, and R² is a monocyclic aromatic which can be substituted by a halogen atoms and/or OR⁴- and/or NR⁵R⁶- and/or alkyl, alkenyl and/or alkynyl groups in ortho- and/or meta- and/or para-position, or a monocyclic 5- or 6-membered hetero aromatic, which can be provided with one or several O- and/or N- and/or S-atoms in the ring and/or which can be provided with OR⁴- and/or NR⁵R⁶- and/or alkyl, alkenyl and/or alkynyl groups as substituents, wherein the residues R⁴, R⁵ and R⁶ independently are defined as R¹ in claim 1, but are independent of R¹, wherein

(i) X-Y is excluded as group of formula $-\text{CH}=\text{CH}-$ if R^1 is a hydrogen atom or a C_{1-4} -alkyl group and R^2 is a monocyclic hetero aromatic having a N atom and a S atom in its ring and a C_1 -alkyl substituent and

(ii) X-Y is excluded as group of formula -CH₂-CH-OP if R¹ is a hydrogen atom or a C₁₋₄-alkyl group and R² is a monocyclic hetero aromatic having a N atom and a S atom in its ring and a C₁-alkyl substituent.

5. Epothilone derivative of formula (6)



wherein the residues are defined as in claim 4 and, if X-Y means a group of formula -CH₂CH-OP, the protective group P has been removed, wherein

(i) X-Y is excluded as group of formula $-\text{CH}=\text{CH}-$ if R^1 is a hydrogen atom or a C_{1-4} -alkyl group and R^2 is a monocyclic hetero aromatic having a N atom and a S atom in its ring and a C_1 -alkyl substituent and

(ii) X-Y is excluded as group of formula -CH₂-CH-OP if R¹ is a hydrogen atom or a C₁₋₄-alkyl group and R² is a monocyclic hetero aromatic having a N atom and a S atom in its ring and a C₁-alkyl substituent.

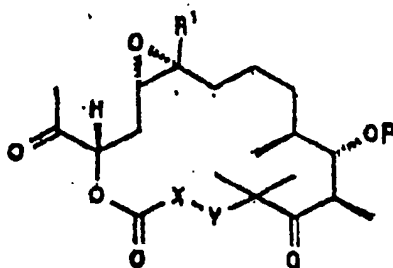
6. Epothilone derivative according to any of the preceding claims, **characterized in that** R¹, R⁴, R⁵ and R⁶ are a hydrogen atom or a C₁₋₆-alkyl group, especially a C₁₋₆-alkyl group.
7. Epothilone derivative according to any of claims 4 to 6, **characterized in that** the substituents of the monocyclic aromatic and/or hetero aromatic are C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl and C₂₋₆-alkinyl groups, respectively, especially C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkenyl and C₂₋₄-alkinyl groups, respectively and the halogen atoms fluoro, chloro, bromo or iodo atoms.
8. Epothilone derivatives according to any of claims 4 to 7, **characterized in that** the aromatic and hetero aromatic, respectively, is provided with 1, 2 or 3 substituents and the hetero aromatic is provided with 1, 2 or more and

especially 1, 2, 3, or 4 hetero atoms.

9. Process for the production of a compound of formula (3), **characterized in that** a compound of formula (2) is reacted with the compound of formula $\text{HC}[\text{B}(\text{OR})_2]_3$ if wanted in the presence of a base, wherein the residues are defined as in any of the preceding claims and R is defined as R^1 , but is independent of R^1 .
10. Process for the production of a compound of formula (4), **characterized in that** a compound of formula (3) is reacted with N-iodo- or N-bromo succinimide and that the residues are defined as in any of the preceding claims.
11. Process for the production of a compound of formula (5), **characterized in that** a compound of formula (3) is reacted by a Suzuki coupling with a compound of formula $\text{R}^2\text{-Z}$, wherein R^2 is defined as in any of the preceding claims and Z can be a halogen atom or a group of formula $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}=\text{CHI}$, $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2\text{CF}_3$.
12. Process for the production of a compound of formula (5), **characterized in that** a compound of formula (4) is reacted by a Stille coupling (Stille Kupplung) with $\text{R}^2\text{-SNR}^3_3$, wherein R^2 is defined as in any of the preceding claims and R^3 is a C_{1-6} -alkyl group, especially a C_{1-4} -alkyl group, preferably a methyl, ethyl, propyl or butyl group.
13. Process for the production of a compound of formula (6), **characterized in that** the protective group is removed from a compound of formula (5).
14. Process for the production of a compound of formula (6), **characterized in that** it comprises the process steps as disclosed in claims 9, 10, 11 or 12 and 13, wherein the residues are defined as in the preceding claims.
15. Therapeutical agent, containing at least one of the compounds described in claims 1 to 8 and optionally usual carriers, diluents and/or auxiliary agents.
16. Therapeutical agent according to claim 15, **characterized in that** it is a cytostaticum.
17. Plant protecting agent in agriculture and/or forest culture and/or horticulture, containing at least one compound described in claims 1 to 8 and optionally usual carriers, diluents and/or auxiliary agents.

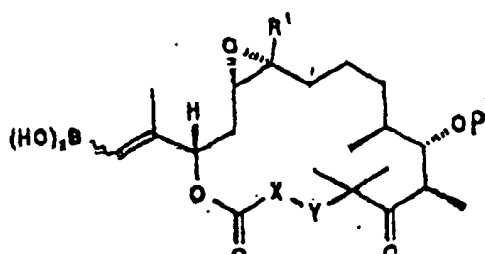
Revendications

1. Dérivé d'épothilone de formule (2)



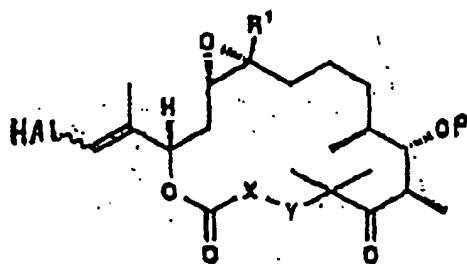
dans lequel R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-8} , X-Y représente un groupe de formule $-\text{CH}_2\text{CH-OP}$ ou $-\text{CH}=\text{CH-}$, et P un groupe de protection, X-Y ne représentant pas un groupe de formule $-\text{CH}_2\text{CH-OP}$ lorsque R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-4} .

2. Dérivé d'épothilone de formule (3)



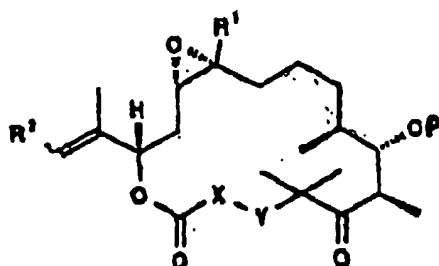
dans laquelle les symboles sont définis comme dans la revendication 1.

3. Dérivé d'épothilone de formule (4)



dans laquelle les symboles R^1 , X-Y et P sont définis comme dans la revendication 1, et Hal représente un atome d'halogène tel que Br ou I.

4. Dérivé d'épothilone de formule (5)

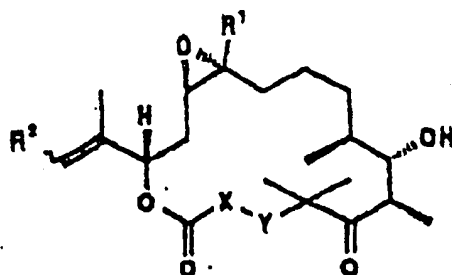


dans laquelle les symboles R^1 , X-Y et P sont définis comme dans la revendication 1, R^2 représente un résidu aromatique monocyclique portant éventuellement un ou plusieurs substituants halogéno et/ou $-OR^4$ et/ou $-NR^5R^6$ et/ou alkyle, alcényle et/ou alcynyle en position ortho et/ou méta et/ou para, ou un résidu monocyclique hétéroaromatique à 5 ou 6 chaînons, qui peut comporter, dans son cycle, un ou plusieurs atomes d'oxygène et/ou d'azote et/ou de soufre, et/ou qui peut porter un ou plusieurs résidus $-OR^4$ et/ou $-NR^5R^6$ et/ou alkyle, alcényle et/ou alcynyle, les résidus R^4 , R^5 et R^6 ayant indépendamment les uns des autres la signification de R^1 dans la revendication 1, mais indépendante de celle de R^1 ,

(i) X-Y ne représentant pas un groupe $-CH=CH-$ lorsque R^1 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-4} et R^2 représente un noyau monocyclique hétéroaromatique comportant, dans son cycle, un atome d'azote et un atome de soufre et portant un substituant alkyle en C_1 , et

(ii) X-Y ne représentant pas un groupe de formule $-CH_2-CH-OP$ lorsque R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-4} et R^2 représente un groupe monocyclique hétéroaromatique comportant un atome d'azote et un atome de soufre et portant un substituant alkyle en C_1 .

5. Dérivé d'épothilone de formule (6)



dans laquelle les symboles sont définis comme dans la revendication 4, et dans laquelle, lorsque X-Y représente un groupe de formule $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{OP}$, le groupe de protection P de celui-ci est éliminé,

15

(i) X-Y ne représentant pas un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ lorsque R^1 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-4} et R^2 représente un noyau monocyclique hétéroaromatique comportant, dans son cycle, un atome d'azote et un atome de soufre et portant un substituant alkyle en C_1 , et

20

(ii) X-Y ne représentant pas un groupe de formule $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{OP}$ lorsque R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-4} et R^2 représente un groupe monocyclique hétéroaromatique comportant un atome d'azote et un atome de soufre et portant un substituant alkyle en C_1 .

25

6. Dérivé d'épothilone selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé par le fait que** R^1 , R^4 , R^5 et R^6 représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-6} , de préférence un groupe alkyle en C_{1-6} .

30

7. Dérivé d'épothilone selon l'une des revendications 4 à 6, **caractérisé par le fait que** les substituants sur les groupes monocycliques aromatique et/ou hétéroaromatique sont des groupes alkyle en C_{1-6} ou alcényle en C_{2-6} ou alcynyle en C_{2-6} , de préférence des groupes alkyle en C_{1-4} ou alcényle en C_{2-4} ou alcynyle en C_{2-4} , et les atomes d'halogène sont des atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode.

35

8. Dérivé d'épothilone selon l'une des revendications 4 à 7, **caractérisé par le fait que** le groupe aromatique ou hétéroaromatique porte 1, 2 ou 3 substituants et que le groupe hétéroaromatique porte 1 ou 2 substituants ou plus, et en particulier 1, 2, 3 ou 4 hétéroatomes.

40

9. Procédé de préparation d'un composé de formule (3) **caractérisé par le fait que** l'on fait réagir un composé de formule (2) avec un composé de formule $\text{HC}[\text{B}(\text{OR})_2]_3$ éventuellement en présence d'une base, les différents symboles étant définis comme dans l'une des revendications précédentes et R étant défini comme R^1 tout en étant indépendant de celui-ci.

45

10. Procédé de préparation d'un composé de formule (4), **caractérisé par le fait que** l'on fait réagir un composé de formule (3) avec du N-iodo-succinimide ou du N-bromosuccinimide, les différents symboles ayant la signification indiquée dans l'une des revendications précédentes.

50

11. Procédé de préparation d'un composé de formule (5), **caractérisé par le fait que** l'on soumet un composé de formule (3) et un composé de formule R^2-Z à une réaction de couplage Suzuki, R^2 ayant la signification indiquée dans l'une des revendications précédentes et Z représentant un atome d'halogène ou un groupe de formule $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}=\text{CHI}-$, $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2\text{CF}_3$.

55

12. Procédé de préparation d'un composé de formule (5) **caractérisé par le fait que** l'on soumet un composé de formule (4) à un couplage Stille avec un composé de formule $\text{R}^2-\text{SnR}^3_3$, où R^2 est défini de la manière indiquée dans l'une des revendications précédentes et R^3 représente un groupe alkyle en C_{1-6} , de préférence alkyle en C_{1-4} , et en particulier un groupe méthyle, éthyle, propyle ou butyle.

13. Procédé de préparation d'un composé de formule (6), **caractérisé par le fait que** l'on élimine le groupe de protection du composé de formule (5).

14. Procédé de préparation d'un composé de formule (6), **caractérisé par le fait qu'il** comprend une étape de procédé telle que celles divulguées dans les revendications 9, 10, 11 ou 12 et 13, les différents symboles ayant la signifi-

cation indiquée dans les revendications précédentes.

15. Médicament contenant au moins un des composés décrits dans l'une des revendications 1 à 8 et éventuellement des excipients, diluants et/ou adjuvants usuels.

5

16. Médicament selon la revendication 15, **caractérisé par le fait qu'il s'agit d'un médicament cytostatique.**

17. Composition phytosanitaire pour l'agriculture et/ou l'exploitation forestière et/ou le jardinage, contenant au moins un des composés décrits dans l'une des revendications 1 à 8 et éventuellement des excipients, diluants et/ou adjuvants usuels.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55